

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **11-299901**

(43)Date of publication of application : **02.11.1999**

(51)Int.Cl. **A61M 29/02**

A61L 27/00

A61L 33/00

(21)Application number : **10-121686**

(71)Applicant : **JOHNSON & JOHNSON MEDICAL
KK**

(22)Date of filing : **16.04.1998**

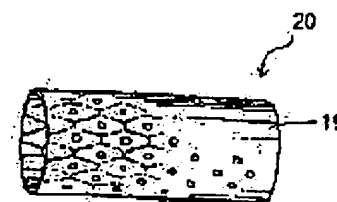
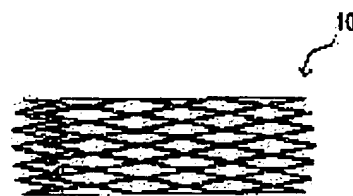
(72)Inventor : **MATSUDA TAKEHISA
NAKAYAMA YASUhide
NISHI SHOGO
TOUAA KINTORAASEN**

(54) STENT AND ITS MANUFACTURE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To facilitate the reconstruction of normal blood vessel wall tissue and improve the anti-thrombogenic property by covering the wall surface of a tubular member with a thin film flexible polymer film having a number of fine pores in a lumen internal implantation piece applied to the coronary arteries operation.

SOLUTION: A metallic stent body (tubular member) 10 has a diameter of 4 mm, a length of 2 mm and a thickness of 0.2 mm, for example, prior to extension, and when it is extended, the diameter is changed to 8 mm, for example. The whole circumference of the wall surface constituting such a stent body 10 is covered with a thin film segmented polyurethane polymer film 19. At this time, since the stent body 10 has a number of cavity parts, the stent body and the cavity part can be effectively covered with the polymer film 19. The polymer film 19 has pluralities of fine pores, and the fine pores are formed particularly into a diameter of 50-500 μ m by computer controlling excimer laser, etc.



(10) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-299901

(43) 公開日 平成11年(1999)11月2日

(51) Int.Cl.^o

A 6 1 M 29/02

A 6 1 L 27/00

33/00

識別記号

F I

A 6 1 M 29/02

A 6 1 L 27/00

33/00

P

A

審査請求 未請求 請求項の数14 F D (全 9 頁)

(21) 出願番号

特願平10-121688

(22) 出願日

平成10年(1998)4月18日

(71) 出願人 593028621

ジョンソン・エンド・ジョンソン メディカル株式会社

東京都江東区東陽6丁目3番2号

(72) 発明者 松田 武久

大阪府箕面市粟生外院1-16 A501

(72) 発明者 中山 泰秀

大阪府箕面市如意谷4-6-5-504

(72) 発明者 西 正吾

大阪府寝屋川市萱島桜園町1-3-203

(72) 発明者 トゥアー・キントーラーセン

デンマーク・2840ホルテ・ソーレロードベ
イ40

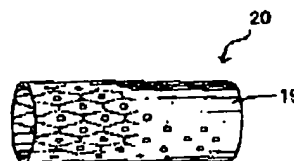
(74) 代理人 弁理士 小田島 平吉 (外2名)

(54) 【発明の名称】 ステント及びその製造方法

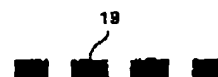
(57) 【要約】

【課題】 人体組織に与える悪影響を防ぐ。

【解決手段】 第1端部及び第2端部と該第1端部と該第2端部との間に配置されている壁表面とを有する管状部材を具備し、該管状部材はこの管状部材を管腔を有する身体通路内への管腔内配置を可能にする第1の直径と該管状部材の内側から半径外側に広げる力を加えることによって決定される拡張した第2の直径とを有する金属製ステント本体において、複数の微細孔が穿孔された薄膜の柔軟性ポリマーフィルムで該壁表面が被膜されている。



(a)



(b)

(2)

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 第1端部及び第2端部と該第1端部と該第2端部との間に配置されている壁表面とを有する管状部材を具備し、該管状部材はこの管状部材を管腔を有する身体通路内への管腔内配置を可能にする第1の直径と該管状部材の内側から半径外側に広げる力を加えることによって決定される拡張した第2の直径とを有するステント本体において、複数の微細孔が穿孔された薄膜の柔軟性ポリマーフィルムで該壁表面が被膜されたことを特徴とするステント。

【請求項2】 該微細孔が、略均一な間隔をおいて配置されている請求項1のステント。

【請求項3】 前記壁表面は金属製の複数の交差する細長い部材からなることを特徴とする請求項1または2のステント。

【請求項4】 前記柔軟性ポリマーフィルムはセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムであることを特徴とする請求項1～3のいずれか1のステント。

【請求項5】 前記微細孔はエキシマレーザー又は炭酸ガスレーザーをコンピューターでコントロールすることにより50～500 μ mの間隔で5～500 μ mの直径を有することを特徴とする請求項1～3のいずれか1のステント。

【請求項6】 前記セグメント化ポリウレタンポリマーフィルムは10～100 μ mの厚さを有することを特徴とする請求項1～3のいずれか1のステント。

【請求項7】 前記微細孔が穿孔されたセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムが更に生体内分解性ポリマーによって固定化されたことを特徴とする請求項1～3のいずれか1のステント。

【請求項8】 前記微細孔が穿孔されたセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムをコーティングした生体内分解性ポリマーに薬物を含有されたことを特徴とする請求項7のステント。

【請求項9】 前記生体内分解性ポリマーに含有された薬物がヘパリン、ヒルジン、アルガトロバンから選ばれたものであることを特徴とする請求項8に記載するステント。

【請求項10】 カバーストリップ用マンドリルをポリマー溶液に含浸した後乾燥し、該マンドリルを抜き去ることにより薄膜のカバーストリップを作成し、該カバーストリップ内に気体を送り該カバーストリップが十分に開いた状態でステントを装着したステント用マンドリルを該カバーストリップ内に挿入し、気体の送風を止めることにより該カバーストリップが収縮してステントの外周部に密着され、ステント部分の該カバーストリップを切り取りポリマーフィルムのカバーストリップにより被膜されたステントを製造し、その後ステント用マンドリルからステントを取り外す、

過程によりポリマーフィルムによりカバーされたステントを製造する方法。

【請求項11】 前記カバーストリップを作成した後、レーザーで略均一の間隔に微細孔を穿孔する過程を更に設けたことを特徴とする請求項10のポリマーフィルムによりカバーされたステントを製造する方法。

【請求項12】 前記ポリマー溶液がセグメント化ポリウレタンポリマー溶液であることを特徴とする請求項9または請求項11のポリマーフィルムによりカバーされたステントを製造する方法。

【請求項13】 前記カバーストリップの直径はそれにより被膜されるステント本体の直径よりわずかに小さいことによりステント本体の外周に密着して被膜されることを特徴とする請求項10または11のポリマーフィルムによりカバーされたステントを製造する方法。

【請求項14】 前記カバーストリップの収縮が更に熱融着の過程によりステント本体の外周部に密着して被膜されることを特徴とする請求項10または11のポリマーフィルムによりカバーされたステントを製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は近年外科手術、特に冠動脈手術に用いられる管腔内移植片（以下「ステント」という）に関する。詳細には、ステント本体の外周を柔軟性を有するポリマーフィルムでカバーされたステント及びそのポリマーフィルムによりカバーされたステントを製造する方法に関する。更には、該ポリマーフィルムに薬物のような化学物質を含有させ治療部位に治療薬を放出させる、いわゆる「ドラッグデリバリー」にステントを用いる技術に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来虚血性心疾患の治療は経皮経管的冠動脈形成術（PTCA）、つまりバルーンカテーテルを血管内の管腔を通し例えば狭窄部位に運び、その後バルーンを生理食塩水のような液体により拡張させて治療する方法が一般的であった。しかしこの方法では、急性期の冠閉塞やPTCA施行部位の再度の狭窄（いわゆる再狭窄）が生じる確立が高かった。これらの問題を解決するために、ステントと呼ばれる管腔内移植片が開発され最近急激に実用化され普及している。最近のデータによるとバルーンカテーテルによる手術の40%近くはすでにステントを使用した手術に置き変わってきていることを示している。

【0003】 ステント本体は血管等の管腔内を通って運ばれ管腔の治療部位でその直径を拡張することにより、内側からの作用によって支持する管腔内移植片である。現在は主に上述した冠動脈手術に多く使われているためにここでは冠動脈手術を主体に説明するものの、ステントはたん管、尿管、卵管、大動脈瘤、末梢動脈、腎動

脈、頸動脈、脳血管等人体の他の管腔部位にも用いることができる。特に本発明を理解するためには、ステントの利用分野が益々広がることと、将来ステントは多くの手術で用いられること、脳外科の分野での利用にともない極細ステントの重要性が高まることが予想される。

【0004】ステント本体には、自己拡張型のものとバルーンカテーテルなどの手段により拡張する型とがあるが、近年広く用いられているのはステントがバルーンカテーテルに装着されバルーンカテーテルにより拡張される型である「バルーン・エキスパンダブル・ステント」といわれるものである。特公平4-6377号公報はD.E. パルマツが開発し現在「パルマツ・シャッツ」の商標で販売されているバルーン・エキスパンダブル・ステント本体を開示している。そこに示されるように、ステント本体は第1端部及び第2端部と第1端部と第2端部との間に配置されている壁表面とを有する管状部材を具備し、該壁表面は複数の交差する細長い部材によって形成されていて、該管状部材の半径方向に収縮した第1の状態ではバルーンカテーテルに装着され管腔内を狭窄

部位に運ばれ、第2の伸長状態に拡張されたのちその部位に留置されるように構成されている。このように実用化されているステント本体は通常ステンレスなどの金属でできた円筒管をレーザーエッチングすることにより製造される。

【0005】ステントを用いた手術の普及によって再狭窄は飛躍的に防止することができるようになった。しかしながら一方、金属製ステント本体は体内において異物であることから、ステント本体挿入後数週間内に発症する血栓症がステント治療における最大の課題とされている。つまり金属ステント自体が血栓性を有することから血液に曝されるとアルブミンやフィブリノーゲンなどの血漿蛋白と接触し血小板の粘着から凝集が起きる。また金属製ステント本体を留置することにより血管内皮の増殖を促しこれも再狭窄のひとつの原因になっているという指摘もある。このため、金属製ステント本体の表面をヘパリンなどの抗凝固作用をもつ薬剤でコーティングしたり、ポリマーによりコーティングしたり又はステント自体をポリマーで作ること等が提案されている。

【0006】

【従来技術の問題点】特開平7-24072号公報は四弗化エチレン樹脂多孔質体膜からなる被膜層がもうけられているステントが提案されている。特開平8-224297号公報では高分子材料の平らなシートがコイル状に巻かれているステントが提案されている。更には特開平9-173467号公報では膨張ポリテトラフルオロエチレンで被膜したステントが示されている。しかしながら、これらの金属ステントの表面を抗血栓性の低いポリマー樹脂で覆うという概念は示されたもののいまだに商品化されたものはなかった。その理由は、ステント本体を完全に覆ってしまうと細胞の内皮化が阻害され逆に

単に多孔質樹脂を用いても細胞が入り込むことはできるものの内膜の肥厚（平滑筋細胞の過増殖）が進みすぎて再狭窄が起きてしまったことにある。特開平6-86827号公報は生体吸収性ポリマー繊維で作られることによって再狭窄の防止を目的としたステントが提案されている。これらの先行技術では上述したステントの特徴である、管状部材の半径方向に収縮した第1の状態ではバルーンカテーテルに装着され管腔内を狭窄部位に運ばれ、第2の伸長状態に拡張されたのちその部位に留置される点が十分に考慮されていない。つまり特開平7-24072号公報で示される四弗化エチレン樹脂多孔質体膜からなる被膜層では、伸縮性がないので第2の伸長状態に拡張された場合に被膜層が破けてしまった。特開平8-224297号公報で示されるコイル状に巻かれている高分子材料のシートでは、第2の伸長状態に拡張された場合には巻かれていたコイル状のシートがほどけてしまうということがあった。

【0007】特開平8-196643号公報で示される発明では筒状カバー部材が多孔性であることを提案されているものの、その多孔性のものを製造する方法としてはポリマー原料に所定の粒径の固形粒子を混合して成形した後、粒子は溶解するがポリマーは溶解しない溶媒に浸漬して固形粒子を除去する方法が適当であるとされている。しかしそのような方法では、多孔性の密度や直径の大きさ、さらに孔の位置などをコントロールできなかった。またいずれの先行技術を見ても、ポリマー樹脂で覆われた金属ステントの製造方法を開示したものは見られなかった。

【0008】一方、薄膜のセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムに略均一の間隔で微細孔が穿孔された人工血管を作り、良好な結果が得られた事が報告されている（Journal of Biomedical Materials Research, Vol. 31, 27-33/Vol. 31, 235-242/Vol. 34, 361-370）。特に大きさの異なる微細孔が穿孔された人工血管をもちいて内皮細胞の増殖をテストした結果によると、微細孔を通して人工血管の反対側までも内皮細胞の増殖することが確認された。しかしあくまでこれらの人工血管はポリウレタンポリマーフィルムで作られたチューブ状の管腔であって、金属製ステント本体にカバーされて管腔内に挿入される本発明とは目的、構成が異なる。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記したような従来の問題点を解決したポリマーフィルムにより覆われたステントを開発することにある。更に、そのようなポリマーフィルムに薬剤を含浸させ管腔内で放出することにある。好ましくは、ポリマーフィルムの表面に薬剤を含浸させた別のポリマー層を固定化し、管腔内で放出することにある。更に、そのようなポリマーフィルムを

金属製ステントに量産的かつ経済的にコーティングする製造方法を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】生体組織中、血管などの内表面、つまり血液と接触する部分は内皮細胞と呼ばれる細胞層に覆われている。この内皮細胞はその表面が糖で覆われることと、内皮細胞自体がプロスタグランジンのような血小板の活性化を抑える物質を分泌するため、生体組織では血栓などが起きにくい。本発明の意図するところは、金属製ステントをできるだけ生体組織に近いものにするために、金属製ステント本体の表面を内皮細胞で覆われ、正常血管壁組織の再構築が起こりやすい構造にすることにある。そうすることによって、表面を覆った内皮細胞の特性によって抗血栓性を得、金属製ステント本体の弱点を克服した金属製ステントが提供される。

【0011】本発明者はこれらの問題点を解決すべく研究した結果、特定のポリマーにコントロールされた方法により所定の穴をもうけ、そのポリマーフィルムを金属製ステント本体にコーティングすることにより、適度な細胞の内皮化を促進し血栓性を低下させることができることを見出した。つまり、第1端部及び第2端部と該第1端部と該第2端部との間に配置されている壁表面とを有する管状部材を具備し、該管状部材はこの管状部材を管腔を有する身体通路内への管腔内配置を可能にする第1の直径と該管状部材の内側から半径外側に広げる力を加えることによって決定される拡張した第2の直径とを有するステント本体において、複数の微細孔が穿孔された薄膜のセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムで該壁表面が被覆されたステントが提供される。

【0012】本発明で使用されるステント本体は好ましくは生体適合性のある金属が使用される。通常医療器具に用いられる生体適合性のある金属とは、ステンレス、チタン、タンタル、アルミニウム、タングステン、ニチノールが例示される。その加工性からステンレスが好ましい。具体的には「パルマッシュ」の商標でジョンソン・エンド・ジョンソン・メディカル株式会社から販売されているバルーン・エキスパンダブル・ステント、ACS社の「MULTI-LINK」ステント、クック社の「GR2」ステント、コーディス社の「コーディス」ステント、AVE社の「マイクロステントGX」ステントなどどのようなステントでもよい。

【0013】微細孔は、ランダムに配置されてもよいが、好ましくは、略均一の間隔で微細孔が穿孔される。略均一の間隔で微細孔が穿孔されるというのは、間隔が同一であるという意味ではなく、微細孔の間隔が制御された方法でほぼ一定の間隔に配置されているという意味である。従って、略均一の間隔には一見するとランダムに配置されているように見える斜め状、円状、楕円状の配置なども含まれる。微細孔というのは内皮細胞が出入

りできる大きさであればどのような大きさや形状でもよい。好ましくは、直径が5～500 μ m、最も好ましくは20～100 μ mの円形である。楕円形、正方形、長方形などの他の形状も含まれることは言うまでもない。これらは拡張される前の状態でのことで、ステント本体が拡張されて管腔内に留置される時点では円形は長楕円形に変形し、直径もそれにしたがって変化する。

【0014】微細孔を配置する際に重要なことは、皮膚する柔軟性ポリマーフィルムに対する微細孔の密度である。密度が高すぎるとポリマーフィルムの強度が低下すると共に、内皮細胞の増殖が進みすぎ、密度が低すぎると内皮細胞のステント内側への増殖を十分に生じない。この密度をコントロールすることは、略均一の間隔で、略均一の大きさを有する微細孔を配置することにより容易に行われる。更に間隔と大きさのセッティングを変えることで所望の間隔と大きさの微細孔が設定できることから、あらかじめ設計することにより、希望の密度の微細孔を配置することができる。

【0015】微細孔は、例えば、50～500 μ m、好ましくは、100～300 μ mの間隔で複数の直線上に配置される。これらの複数の直線は、ステントの軸線方向に所定の一定の角度間隔で配置された例えば10～50本の直線からなる。

【0016】ステントの柔軟性ポリマーフィルムとして用いる材料としては特に限定するものではないが、柔軟性の高い高分子エラストマーが好適であり、例えばポリスチレン系、ポリオレフィン系、ポリエステル系、ポリアミド系、シリコン系、ウレタン系、フッ素樹脂系、天然ゴム系などの各種エラストマー及びそれらの共重合体またはそれらのポリマーアロイを用いる事ができる。それらの中でも特に、柔軟性が高く強度も強い、セグメント化ポリウレタンが最適である。

【0017】本発明で用いられるセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムとは、ソフトセグメントとして柔軟なポリエーテル部分と、ハードセグメントとして芳香環とウレア結合とが豊富な部分とを有し、このソフトセグメントとハードセグメントが相分離して微細構造を作っているものであるのが好ましい。このようなセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムは十分な機械物性を持っていると共に、抗血栓性にも優れている。つまり生体適合性があり、しかもステントが第1の直径から第2の直径に拡張した際にも破断することなく十分伸長できる。

【0018】また本発明はエキシマレーザー、炭酸ガスレーザー又は各種半導体レーザーをコンピューターでコントロール・制御することにより略均一の間隔で微細孔を穿孔する技術を提供する。本発明で用いるセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムは10～100 μ mの厚さを有するものを用いることを提供する。好適には20～50 μ mの厚さを有することが好ましい。

【0019】本発明で使われるステント本体は体内のあらゆる管腔内に運ばれ、留置されるためにそのステント自体の大きさは長さが40mmの長いものから、脳血管に送り込まれるような2~3mm程度の極めて小さいものまで考えられる。その小さいものは直径も0.5~1mm程度と極めて細いものである。従って、本発明で用いるセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムは厚さが極めて薄いが強度は十分にあるという特性が要求される。また、このポリマーによってコーティングされたステントは脳血管のような細い管腔内を運ばれるのであるから、血管などの内組織を傷つけないように外表面は突起がないなめらかな構造になっていることが必要である。

【0020】更に本発明は、前記微細孔が穿孔されたセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムを生体内分解性ポリマーによってコーティングすることを含む。更に本発明は、前記微細孔が穿孔されたセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムをコーティングした生体内分解性ポリマーに抗血小板剤、抗血栓剤、増殖阻止剤などの治療薬を再狭窄や血栓症を防止するために含浸させることができる。具体的には、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、フォルマコリン、バビプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェブローアルグクロメチルケトン、デヒリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-CoAリダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテイナーゼ抑制剤、トリマゾールピリディミン、インターフェロン、等の薬物が挙げられるが、これらに限定されるべきではない。

【0021】更に本発明は、前記微細孔が穿孔されたセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムは、人体内の細かな血管内での移動をスムーズにするために、外表面を潤滑性ポリマーによってコーティングされてもよい。そのような潤滑性ポリマーとして、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドンなどがあげられる。

【0022】一方、本発明はポリマーフィルムによりカバーされたステントを商業的に製造する方法を提供する。つまり、カバーストリップ用マンドリルをポリマー溶液に含浸した後乾燥し、該マンドリルを抜き取りことにより薄膜のカバーストリップを作成し、該カバーストリップ内に気体を送り該カバーストリップが十分に開いた状態でステントを装着したステント用マンドリルを該カバーストリップ内に挿入し、気体の送風を止めることにより該カバーストリップが収縮してステントの外周部に密着され、ステント部分の該カバーストリップを切り

取りポリマーフィルムのカバーストリップにより被膜されたステントを製造し、その後ステント用マンドリルからステントを取り外す、一連の過程によりポリマーフィルムによりカバーされたステントを製造する方法を示す。

【0023】更に本発明は、前記カバーストリップを作成した後に、レーザーで略均一の間隔に微細孔を穿孔する過程を更に設けた製造方法を提供する。本発明は、カバーストリップ用マンドリルの表面にあらかじめ微細な突起をもうけることにより、マンドリルを抜き取りことにより薄膜のカバーストリップを作成すると同時に、微細孔が穿孔される過程を更に設けた製造方法を提供する。本発明は、前記ポリマー溶液がジオキサン、テトラヒドロフラン等の有機溶剤からなるセグメント化ポリウレタンポリマー溶液を用いる製造方法を含む。更に本発明は、前記カバーストリップの直径をそれにより被膜されるステントの直径よりわずかに小さいものとするによる製造方法を含む。更に本発明は、前記カバーストリップの収縮が更に熱融着の過程によりステント本体の外周部に密着させる製造方法をも含む。

【0024】

【実施例】図1は、本発明に用いられる金属製ステント本体の例、特にその拡張する前の第1の直径の状態の金属製ステント本体10を示す。この金属製ステント本体10は、例えば、直径は4mm、長さ2cm、厚さ0.2mmである。このステント本体としては、「バルマツツージャッツ」の商標でジョンソン・エンド・ジョンソンメディカル株式会社から販売されているバルーン・エキスパンドブル・ステントも用いることができる。

【0025】図2は、拡張した後の第2の直径の状態の金属製ステント本体10'の側面図である。この金属製ステント本体10'は、例えば、この直径は8mm、長さ2cm、厚さ0.2mmである。これから理解されるように、この金属製ステント本体は該管状部材の内側から半径外側に広げる力を加えることによって第1の直径から第2の直径に直径が変化する。本実施例では4mmから8mmに200%拡張した。

【0026】下記のとおり、図1の金属ステント本体を構成する壁表面の外周全体に薄膜のセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムで該壁表面が被膜される。金属製ステント本体は多数の空隙部分が設けられており、ポリマーフィルムは金属製ステント本体とその空隙部分とを被膜する。

【0027】薄膜のセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムはテトラヒドロフランとジオキサンの混合溶液にCapdiomat (商標) SPU:セグメント化ポリウレタン (Konturon Cardiovascular Inc. 製) の10重量%溶液にガラスのマンドリルを含浸させた後空冷して、厚み100μmの円筒状SPUフィルムを調製した。

10

20

30

40

50

【0028】このSPUフィルムにエキシマレーザーにより例えば直径 $100\mu\text{m}$ の穴を $200\mu\text{m}$ の間隔で略均一に穿けた。長軸方向に1列穴を穿けた後、SPUフィルムを円周上に例えば 15° ずつ回転させ全周上で24列の穴を穿けた。

【0029】この穴穿は、浜松フォトリソクス社製モデルL4500のレーザー装置と用いて行った。このレーザーは、図3に示したとおりに、エキシマレーザー発生器12と、TVモニタ14と、コンピュータ16と、マイクロプロセッシング・ユニット18とを具備し、レーザー出力は例えば 248nm である。このレーザー装置によって、円筒状SPUフィルムの載ったマンドリルをX-Y-Z軸に自動的にコンピュータでコントロールすることにより正確に又効率的に略均一の間隔で微細孔が穿孔された。直径の大きさは出力と所望のフォトマスクを使うことにより $5\sim 100\mu\text{m}$ の範囲で作成できる。長軸方向の穴と穴の距離や円周上の穴と穴の距離もコンピュータプログラムの変更により容易に行なうことができる。このようにして作成した円筒状SPUフィルムを、金属製ステント本体を構成する壁表面の外周全体に被膜して、図4に示したとおりのステント20を作成した。なお、図4～6は簡略図であり、微細孔の配置は簡略に示されており、この実施例における微細孔の実際の配置は、上記の通りに、例えば直径 $100\mu\text{m}$ の穴が $200\mu\text{m}$ の間隔で略均一に、全周上に24列の配置である。このステント20は、拡大断面図である図4の

(b)から明らかなとおり、穿孔された微細孔はSPUフィルム19を貫通している。この微細孔を通して内皮細胞は金属製ステント本体の内側に入り込むと同時に金属製ステント本体の表面を包み込み、従って異物である金属部分が血液等の人体組織に直接接触することはなくなる。この金属製ステント本体は前述したとおり治療部位で拡張した第2の状態に変化されるが図5に示されるように拡張した状態では微細孔の形状は変化するものの、本円筒状SPUフィルムは十分に伸縮性があるために破断することはない。この円筒状SPUフィルムはそのまま金属製ステント本体を被膜しても血栓を予防し内皮細胞の異常な繁殖を防止できるが、さらに図6に示すとおりに、生体吸収性ポリマーでコーティングされることが望ましい。例えば光反応性のあるゼラチンをコートし、UV光で重合させた後未重合のものを洗い流すことでコーティングできる。この厚さは $5\mu\text{m}$ 程度が好ましい。この生体吸収性ポリマーには各種治療薬を含有させることができる。そのような治療薬としては、ヘパリンのような抗血栓剤が好適である。図6の(b)の拡大断面図から分かるように、この生体吸収性ポリマーのコーティング層21によってSPUフィルム19の微細孔は一時的に封止される。

【0030】次に、図7を参照して、ポリマーフィルムでカバーされたステントを製造する製造方法を説明す

る。

【0031】この製造方法は、カバーストリップ用マンドリルのポリマー溶液への含浸(図7(a))、乾燥及び穿孔(図7(b))、マンドリルを抜き去ることによる薄膜のカバーストリップの作成(図7(c))、ステント本体の支持(図7(d))、カバーストリップ内に気体を送り該カバーストリップが十分に開いた状態での、ステントを装着したステント用マンドリルの該カバーストリップ内への挿入(図7(e))、気体の送風を止め、該カバーストリップを収縮させることによるカバーストリップのステントの外周部への密着及びステント部分の該カバーストリップの切り取り(図7(f))、ポリマーフィルムのカバーストリップにより被膜されたステントの完成及びステント用マンドリルからステントの取り外し(図7(g))を含む一連の過程を有する。

【0032】図7(a)に示したカバーストリップ用マンドリル22はこの回りに薄膜のカバーストリップ24(図7(b))を作るためにもちられるもので、あらかじめ所望の太さを有し好適にはステンレスでできた円柱である。この太さは被膜されるステント本体と略同一の直径かそれよりわずかに小さい直径を有する。カバーストリップ用マンドリル22は、図7(a)に示されるように、先端側の実際にステント被膜に用いられる部分に連続して先端部より太い直径を有するように設計した方が、カバーストリップを保持する場合、また気体(例えばエア)を注入する場合には好都合である。

【0033】このカバーストリップ用マンドリル22をポリマー溶液26に含浸し、マンドリルの周囲全体にポリマーをコートした後マンドリルを引き上げる。

【0034】本製造方法で使用されるポリマーの種類はとくに限定されずに各種エラストマー系ポリマーを用いることができる。具体的には、ポリウレタンエラストマー、ポリエステルエラストマー、ポリアミドエラストマー、ポリエチレンエラストマー、ポリプロピレンエラストマー、ポリエチレンテレフタレートエラストマーがあげられる。中でも、セグメント化ポリウレタンポリマーが適度な伸縮性と強度を有するので最も好ましい。

【0035】図7(b)に示したとおりに、コートされたポリマーは自然乾燥される。ポリマーの種類によっては冷風乾燥させることもできる。

【0036】乾燥が終わった時点で、カバーストリップ用マンドリルでコートされたポリマーを保持したままレーザーで略均一の間隔に微細孔を穿孔する。レーザーとしては、炭酸ガスレーザーまたはエキシマレーザーであればいずれも使用できるが、好ましくは、エキシマレーザーが平均出力が大きいので適切である。該レーザーはグローブ部分をカバーストリップ用マンドリルの周囲に移動させても、または複数のレーザーから同時にレーザーを発振させて微細孔を穿孔することもできる。いずれにしても、該レーザーの動きは予め設定したソフトプロ

グラムで制御され、所望の間隔で所望の大きさの穴を穿孔することができる。

【0037】図7(c)に示したとおりに、カバーストリップは、支持体28を保持したままカバーストリップ用マンドリルを抜き去ることで出来上がる。

【0038】次に、図7(d)に示したとおりに、ステント本体10を装着した状態のステント用マンドリル30を、カバーストリップ24内に挿入する。ステント本体10を装着した状態のステント用マンドリル30は特別に用意されるまでもない。というのは、通常ステント本体10を製造する場合には、ステンレスなどの金属の円柱をステント用マンドリル30に支持し、その金属円柱をレーザーエッチングの手法により不要な部分を切り出すことによって製造されるので、ステント本体製造工程からそのまま続いて本工程に入ることができる。そのような製造方法については、特公平4-63777号公報、特開平6-181993号公報に詳述されている。

【0039】図7(e)に示したとおりに、ステント用マンドリル30及びステント本体10を該カバーストリップ24内に挿入するには、カバーストリップ24内に矢印で示したとおりに気体を送りこむことによって、該カバーストリップ24が十分に開いた状態にすると挿入しやすい。微細孔を穿孔されたカバーストリップ24の場合には送風された気体が該微細孔から抜け出るの、常にカバーストリップが十分に開いた状態になるし、同時に微細孔も十分に開かれるので好ましい。

【0040】カバーストリップ24の直径は好ましくはそれにより被膜されるステント本体10の直径よりわずかに小さいように設定されているので、自明のようにカバーストリップ24内に気体を送りこむことを止めることによって、カバーストリップ24が収縮してステント本体10の外周部に密着される。この際さらに加熱した気体を送ることによって、熱融着によってステント本体10の外周部への密着を確実にしてもよい。

【0041】次に、図7(f)に示したとおりに、ステント部分の該カバーストリップを切り取り不要なポリマーフィルムを取り去ると、カバーストリップにより被膜されたステント20ができる。

【0042】その後、図7(g)に示したとおりに、ステント用マンドリルを抜き去るとポリマーフィルムによりカバーされたステント20が製造される。

【0043】これらの一連の工程はコンピューターによって制御することによって、完全に自動化することができることは、当業者であれば容易に理解されるべきである。上記のとおり製造工程には、更に必要により工程を付加することもできる。例えば、カバーストリップ用マンドリルをポリマー溶液に含浸した後に、生体吸収性ポリマー溶液に含浸することにより、更に生体吸収性ポリマー層のコーティングを施すことができる。ポリマー溶液に含浸した後に紫外線などによって重合を促進し、

コーティングすることもできる。また例えば、上記生体吸収性ポリマー溶液中に治療薬を配合すると、該ポリマーの分解とともに治療薬が体内に放出される。この生体吸収性ポリマーの種類、分子量、コーティングの厚さなどを計算することによって、治療薬が体内に放出される時期や期間を設計できることは言うまでもない。

【0044】このような生体吸収性ポリマーとしては、ゼラチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、カプロラクトン、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリギオキサノン、キチンなどがある。また配合される治療薬としては、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、フォルマコリン、バビプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェブローアルグクロメチルケトン、デヒリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-C_oAリダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテアーゼ抑制剤、トリマゾールピリディミン、インターフェロン、等の薬物が挙げられるが、これらに限定されるべきではない。

【0045】

【発明の効果】本発明のポリマーフィルムカバーを設けた金属製ステントは、金属による抗血栓作用のような人体組織に与える悪影響を防ぐことができる。またポリマーフィルムカバーに略均一の間隔で微細孔を設けたので、内皮細胞が金属製ステント本体の内側に入り込み金属製ステント本体の内表面を覆うので、内皮細胞の増殖によって血管が狭窄されることもなく、金属製ステント本体の内表面も生体組織の一部となるので金属製ステント本体に生体適合性を与えることができる。略均一の間隔で微細孔を設けることによって、内皮細胞は金属製ステント本体の内側に均一に入り込むことができ、金属製ステント本体の内表面を均一に覆うことができる。金属製ステント本体を挿入する人体部位や組織によって、この間隔と微細孔の大きさを選択することができ、内皮細胞の活動の盛んな部位では間隔を狭くし微細孔を大きくしたポリマーフィルムカバーを選択し用いることができる。

【0046】本発明の製造方法に従うと、金属製ステント本体にポリマーフィルムカバーを迅速に、効率よく被膜することができる。本発明の教示によってポリマーフィルムカバーの製造から、微細孔の穿孔、カバーの被膜までの一連の作業を機械化し、大量に処理することができる。本発明で開示された製造方法によって、品質の均一なポリマーフィルムカバーを金属製ステント本体に設けることが可能となった。更に本発明の製造方法は、通常の金属製ステント本体の製造工程に続けて金属製ステ

ント本体の製造からポリマーフィルムカバーによる被膜までの連続的な製造を可能とした。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 管腔内に送り込むための折り畳まれた状態の金属製ステント本体の側面図。

【図 2】 拡張された状態の金属製ステント本体の側面図。

【図 3】 微細孔が穿孔する半導体レーザーシステムの簡略図。

【図 4】 (a) は、微細孔が穿孔されたセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムによって被膜された金属製ステントの斜視図、(b) は穿孔された微細孔の状態を示す部分拡大図。

【図 5】 微細孔が穿孔されたセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムによって被膜された拡大された状態の金属ステントの斜視図。

【図 6】 (a) は、微細孔が穿孔されたセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムの表面を更にゼラチンによって被膜された金属製ステントの斜視図、(b) はゼラ

* チンによって被膜された微細孔の状態を示す部分拡大図。

【図 7】 ポリマーフィルムのカバーストリップにより被膜されたステントを製造する工程を示す工程図。

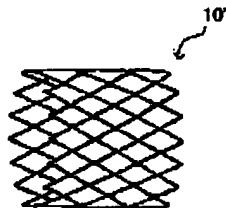
【符号の説明】

- 10 ステント本体
- 12 エキシマレーザー発生器
- 14 TVモニター
- 16 コンピュータ
- 18 マイクロプロセッシング・ユニット
- 19 SPUフィルム
- 20 ステント
- 21 コーティング層
- 22 カバーストリップ用マンドレル
- 24 カバーストリップ
- 26 ポリマー溶液
- 28 支持体
- 30 ステント用マンドレル

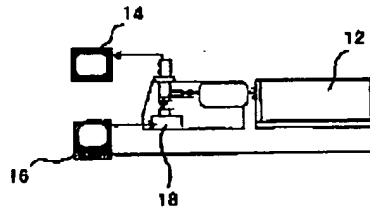
【図 1】



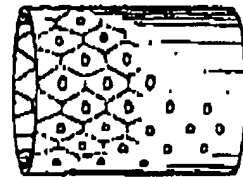
【図 2】



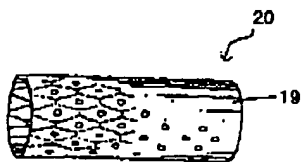
【図 3】



【図 5】



【図 4】

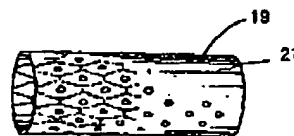


(a)

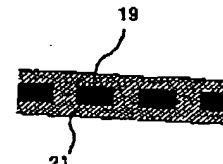


(b)

【図 6】



(a)



(b)

【図7】

